

(6)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2002-363069

(43) Date of publication of application : 18.12.2002

(51) Int.CI.

A61K 9/70
C09J 7/02
C09J133/00

(21) Application number : 2001-174274

(71) Applicant : NITTO DENKO CORP

(22) Date of filing : 08.06.2001

(72) Inventor : NINOMIYA KAZUHISA
SAITO JUNICHI
ITO MASAAKI

(54) PATCH PREPARATION

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a patch preparation that includes an ointment having not so high cohesion while the amount of adhesive residue remaining on a releasing film is reduced.

SOLUTION: This patch preparation is produced by laminating an adhesive layer including medicines and the surface release film on a substrate in order wherein the average roughness (Rz) at 10 points on the surface on the side of the release film contacting with the adhesive is in the range of 0.15–0.35 μm.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-363069
(P2002-363069A)

(43)公開日 平成14年12月18日 (2002. 12. 18)

(51)Int.Cl.⁷
A 6 1 K 9/70
C 0 9 J 7/02
133/00

識別記号

F I
A 6 1 K 9/70
C 0 9 J 7/02
133/00

テマコト^{*}(参考)
4 C 0 7 6
Z 4 J 0 0 4
4 J 0 4 0

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 9 頁)

(21)出願番号 特願2001-174274(P2001-174274)

(22)出願日 平成13年6月8日 (2001. 6. 8)

(71)出願人 000003964
日東電工株式会社
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

(72)発明者 二宮 和久
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(72)発明者 斎藤 純一
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(74)代理人 100080791
弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 貼付製剤

(57)【要約】

【課題】 膏体の凝集力の高くない貼付製剤であっても、離型フィルム上等への糊残りが抑制された貼付製剤を提供する。

【解決手段】 支持体上に薬物を含有する粘着剤層および離型フィルムが順次積層されてなる貼付製剤において、離型フィルムの粘着剤と接する側の表面の10点平均粗さRzが0.15~0.35μmである貼付製剤とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体上に薬物を含有する粘着剤層および離型フィルムが順次積層されてなる貼付製剤において、離型フィルムの粘着剤と接する側の表面の 10 点平均粗さ R_z が $0.15 \sim 0.35 \mu\text{m}$ であることを特徴とする貼付製剤。

【請求項 2】 離型フィルムの粘着剤層からの剥離力が $10 \sim 400 \text{ mN/cm}$ であることを特徴とする請求項 1 記載の貼付製剤。

【請求項 3】 薬物を含有する粘着剤の凝集力が 10 N/cm 以下である請求項 1 または 2 記載の貼付製剤。

【請求項 4】 離型フィルムがポリエステルフィルムで、JIS K 7105 に規定する疊価が $50 \sim 80\%$ であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の貼付製剤。

【請求項 5】 支持体が布帛であることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の貼付製剤。

【請求項 6】 薬物が局所麻酔剤であることを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の貼付製剤。

【請求項 7】 粘着剤がアクリル系粘着剤であることを特徴とする請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の貼付製剤。

【請求項 8】 粘膜貼付用である請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の貼付製剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は薬物を皮膚から生体内に持続的に投与しえる貼付製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、薬物を皮膚面を通して生体内に投与するための貼付製剤として、支持体上に薬物を含有する粘着剤層および離型フィルムが順次積層されてなる貼付製剤等が種々開発されている。貼付製剤から薬物を効果的に皮膚面に放出させて、しかも皮膚内に吸収させるには、薬物濃度を高める必要がある。また、種々の作用を持つ経皮吸収促進剤を添加して吸収性を向上させる方法も提案されている。

【0003】 しかし、薬物濃度を高めることにより粘着剤中に薬物が過飽和状態あるいは結晶状態となり、膏体（薬物を含有する粘着剤）の持つ結合力すなわち凝集力が低下することとなる。経皮吸収促進剤を添加する場合においても相溶性の点から粘着剤と良く混合する物質が選定され、その可塑化作用によって膏体の持つ凝集力が低下することとなる。膏体の凝集力が低下すると、貼付製剤から離型フィルムを取り除く際等に、当該粘着剤が離型フィルム上等の被貼付体に残留（糊残り）し、製剤中の薬物量が減少して治療効果が低下するという問題点がある。

【0004】 このような問題点を解決する手段としては、一般的に架橋剤を添加して粘着剤中のポリマー成分を架橋したり、充填剤を入れて膏体の凝集力を向上させ

る方法がある。しかしながら、ポリマー成分を架橋する方法では、添加される薬物や経皮吸収促進剤によっては架橋阻害を起こすため架橋できない場合があり、充填剤を添加する方法では効果が不十分である場合がある。特に、織布や不織布のような布帛や、単層フィルムに不織布を貼り合わせたような複合フィルムは、風合いの良さや柔軟性の点で貼付製剤の支持体として多用されているが、このような支持体を用いた場合には特に糊残りが生じやすい。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、膏体の凝集力が高くない貼付製剤であっても、離型フィルム上への糊残りが抑制された貼付製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、離型フィルム上に膏体を残さず剥離できる貼付製剤について鋭意検討を重ねた結果、支持体上に薬物を含有する粘着剤層および離型フィルムが順次積層されてなる貼付製剤において、離型フィルムの粘着剤と接する側の表面の 10 点平均粗さ R_z (JIS B 0601 に定義する R_z) を $0.15 \sim 0.35 \mu\text{m}$ とすることにより、粘着剤の凝集力が非常に弱いもの、例えば 10 N/cm 以下のものであっても、離型フィルムを剥離した場合に離型フィルム上の糊残りが効果的に抑制されることを見出し、本発明を完成した。

【0007】 通常、表面粗さは大きいほうが粘着剤の糊残りが大きくなると考えられるが、表面粗さを上記範囲のように、ある程度大きくすることで、離型フィルム上への糊残りが抑制されることは驚くべきことである。

【0008】 すなわち本発明は、下記の通りである。

(1) 支持体上に薬物を含有する粘着剤層および離型フィルムが順次積層されてなる貼付製剤において、離型フィルムの粘着剤と接する側の表面の 10 点平均粗さ R_z が $0.15 \sim 0.35 \mu\text{m}$ であることを特徴とする貼付製剤。

(2) 離型フィルムの粘着剤層からの剥離力が $10 \sim 400 \text{ mN/cm}$ であることを特徴とする上記 (1) 記載の貼付製剤。

(3) 薬物を含有する粘着剤の凝集力が 10 N/cm 以下である上記 (1) または (2) 記載の貼付製剤。

(4) 離型フィルムがポリエステルフィルムで、JIS K 7105 に規定する疊価が $50 \sim 80\%$ であることを特徴とする上記 (1) ～ (3) のいずれかに記載の貼付製剤。

(5) 支持体が布帛であることを特徴とする上記 (1) ～ (4) のいずれかに記載の貼付製剤。

(6) 薬物が局所麻酔剤であることを特徴とする上記 (1) ～ (5) のいずれかに記載の貼付製剤。

(7) 粘着剤がアクリル系粘着剤であることを特徴とする上記(1)～(6)のいずれかに記載の貼付製剤。

(8) 粘膜貼付用である上記(1)～(7)のいずれかに記載の貼付製剤。

【0009】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を詳細に説明する。

【0010】本発明に用いる支持体は特に制限されないが、柔軟性を有することが好ましく、特に取り扱い性、柔軟性、適用部位への追従性や密着性の点で布帛が最も好ましい。布帛を構成する繊維は、本発明の目的を達成し得る限り特に制限ではなく、具体的には、例えばビスコースレーヨン、銅アンモニアレーヨン、ジアセテート、トリアセテート、ナイロン、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリアルキレンバラオキシベンゾエート、ポリクラール（塩化ビニルとポリビニルアルコールとの1:1混合物）等の1種以上から得られる合成繊維；及び綿、羊毛、絹、麻等の天然繊維等が挙げられる。上記繊維の中でも疎水性である点から、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン繊維が好ましい。これらの繊維は、単独で使用しても2種以上組み合わせて使用してもよい。

【0011】また、異なる2種の成分からなる分割繊維を用いてもよい。分割繊維とは、2種の成分、例えばポリプロピレンとポリエステルを口金で複合して紡糸した複合繊維を分割したものであり、この複合繊維は、一方の成分を抽出すること、あるいは強い衝撃を与えることにより、みかんを輪切りにした時に房が分かれることなく分割してより細かい繊維である分割繊維とすることができる。

【0012】布帛の形態としては、縫布、織布、不織布等が挙げられ、経済性の点から、不織布が好ましく、特にポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン繊維からなる不織布、ポリプロピレン等のポリオレフィン繊維とポリエステルとの複合繊維からなる不織布が好ましい。これらの布帛は、取り扱い性を向上させたり、粘着剤層の裏抜けを防止する目的でフィルムをラミネート加工して使用することが出来る。ラミネート加工するフィルムとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエステル、ポリアミド、ポリブタジエン、ポリブテン、ポリイソブレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、アイオノマー樹脂等の合成樹脂からなる单層フィルムまたは積層フィルム等が挙げられる。経済性や加工性の点で1～15μmの厚みのポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィル

ム、ポリエチレンテレフタレートフィルムが好ましい。

【0013】さらに、撥水処理を目的として、公知の撥水剤、例えば、シリコーン系の撥水剤、フッ素系の撥水剤等を支持体（例えば、布帛）に塗布してもよい。

【0014】不織布の製法は、特に制限されないが、メディカル製品で用いられる乾式バインダー法、サーマルボンド法、スパンボンド法、スパンレース法、エアレイボロセス法、ニードルパンチ法、TFC法、ベンリーゼ法、湿式法、メルトプロローン法等があり、絡合の度合い、安全性の点からスパンレース法で製造されたものが好ましく用いられる。

【0015】布帛は、JIS L 1085に規定する質量が20～150g/m²のものが好ましく、より好ましくは、50～120g/m²である。質量が上記範囲よりも小さい場合、柔らかくなりすぎて貼付製剤の取り扱い性が低下したり、薬物を含有する粘着剤が布帛の繊維の間を通り抜けて裏側に抜ける危険性がある。上記範囲より大きい場合、全体的に硬くなり、柔軟性が損なわれたり、貼付部位への密着性が得られにくくなったりする。

【0016】布帛の厚みについても上記と同様の理由により、JIS L 1085に規定する厚みが0.1～1mmであるのが好ましく、0.2～0.8mmであるのがより好ましい。また、布帛はそのJIS L 1085に規定する剛軟度（45°カンチレバ法による）が10～80mmであるのが好ましく、30～70mmであるのがより好ましい。剛軟度が、この数値範囲にあることにより、貼付時の取り扱い性や貼付部位への密着性が向上する。

【0017】本発明における薬物としては、それ自体であるいは経皮吸収促進剤と併用することによって経皮吸収されるものであれば、特に制限はなく、局所用の薬物、全身性薬物の何れでもよい。例えば全身性の薬物としては、コルチコステロイド類、鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生素質、全身麻醉剤、抗菌剤、抗真菌剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、性ホルモン、抗鬱剤、脳循環改善剤、制吐剤、抗腫瘍剤、酵素剤、生体医薬等が挙げられる。局所性薬物としては、例えば、リドカイン等の局所麻醉剤、塩酸テトラサイクリン等の歯科用抗生素質、塩化セチルビリジニウム等の殺菌消毒剤、塩酸クロロヘキシジン等の感染予防治療剤、ジメチルイソブロビルアズレン等の消炎剤、酢酸ヒドロコルチゾン等の副腎皮質ホルモン等が挙げられる。

【0018】好ましくは、コカイン、プロカイン、クロロプロカイン、テトラカイン、ベンゾカイン、リドカイン、メビバカイン、ブリロカイン、ブビバカイン、ジブカイン、プロポキシカイン、エチドカイン、ジクロニン、オキシブロカイン、テーカイン、アメトカイン、プロピトカイン、ビペロカイン、カタカイン、ブタニカ

イン、ヘキソチオカイン、メブリルカイン、エビロカイン、アミロカイン、イソブカイン、トリカイン、パレトキシカイン、ピロカイン、ヘキシリカイン、メタブトキシカイン、キシロカイン、メタブテタミン、オキセサゼイン、ビリドキシン、プロモキシン、ジメチソキン、アミノ安息香酸エチル、ペベリジノアセチルアミノ安息香酸エチル、ベンジルアルコール、クロロブタノール及びこれらの薬理学的に許容される塩からなる群より選択される少なくとも1種の局所麻酔剤が用いられ、より好ましくは、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸メビバカイン、塩酸ジブカイン、塩酸ブビバカイン、塩酸プロピトカイン、塩酸テトラカイン、塩酸トリカイン、オキセサゼインが用いられる。

【0019】粘着剤中のこれらの薬物の含有量は、薬物の種類、投与目的等により適宜増減することができるが、通常、1～80重量%、好ましくは2～70重量%程度である。含有量が1重量%未満の場合、治療や予防に有効な量の薬物の放出が期待できず、また、80重量%を超えると、接着性が低下して十分に貼着しなくなるために治療や予防効果に限界が生じると共に経済的にも不利である。

【0020】薬物は、その薬効に応じて、粘着剤中に溶解状態、過飽和結晶析出状態もしくは分散状態にて含有させることができる。これにより、各種疾患の治療及び／または予防効果を目的とした経皮吸収製剤とすることが出来る。

【0021】本発明に用いられる薬物を含有する粘着剤用の粘着剤としては、アクリル系重合体からなる粘着剤、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン等のゴム系粘着剤、シリコーンゴム、ジメチルシロキサンベース、ジフェニルシロキサンベース等のシリコーン粘着剤、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルイソブチルエーテル等のビニルエーテル系粘着剤、酢酸ビニル-エチレン共重合体等のビニルエステル系粘着剤、ジメチルテレフタレート、ジメチルイソフタレート、ジメチルフタレート等のカルボン酸成分とエチレングリコール等の多価アルコール成分からなるポリエステル系粘着剤等がある。中でも布帛との投錨性、貼着性、薬物溶解性、薬物安定性等の点から、アクリル系重合体からなる粘着剤が好ましい。

【0022】上記アクリル系重合体とは、通常のアクリル系粘着剤に用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分として、これに官能性单量体を共重合することによって得られるものである。(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、具体的にはアルキル基がブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル等の炭素数4～13の直鎖アルキル基

や分岐アルキル基等を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルを用いることができ、これらは一種もしくは二種以上用いることができる。また、上記(メタ)アクリル酸エステルは、上記例示のものに制限されるものではなく、本発明の特性を変化させない範囲であれば、炭素数1～3或は炭素数14以上のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルを併用してもよい。

【0023】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合することができる官能性单量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも一個有するとともに、官能基を側鎖に有するものが使用できる。かかる官能性单量体としては、(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸等のカルボキシル基含有单量体、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル等のヒドロキシル基含有单量体、スチレンスルホン酸、アリスルホン酸、スルホプロピル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパン酸等のスルホキシル基含有单量体、(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステル等のアミノ基含有单量体、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、N-メチロールプロパン(メタ)アクリルアミド、N-ビニルアセトアミド等のアミド基含有单体、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリブチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルルエステル等のアルコキシル基含有单量体が挙げられる。

【0024】これら以外に共重合できる单量体としては、例えば(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、ブロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ビロリドン、メチルビニルビロリドン、ビニルビリジン、ビニルビペリドン、ビニルビリミジン、ビニルビペラジン、ビニルビロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン等が挙げられる。

【0025】これら主成分单量体及び官能性单量体の一種もしくは二種以上を共重合して得られたアクリル系重合体のうち、粘着特性としての感圧粘着性や凝集性、粘着剤層中に含有する薬物の放出性等に優れるものが好ましく用いられる。即ち(メタ)アクリル酸アルキルエステルと(メタ)アクリル酸との共重合体がそれであり、さらに好ましくは(メタ)アクリル酸アルキルエステル

65~99重量%と(メタ)アクリル酸1~35重量%を重合して得られるものである。

【0026】また、粘着剤には、必要に応じて、様々な添加剤を使用してもよい。添加剤としては可塑剤や経皮吸収促進剤等のその他の各種添加剤、例えば酸化防止剤等を用いることができる。可塑剤は、粘着剤を可塑化することによって、貼付部位に対する貼着力を調整することができる。可塑剤としては、例えば、ジイソプロピルアジペート、ジアセチルセバケートのようなものが例示され、これらの1種若しくは2種以上の可塑剤を用いることができる。

【0027】経皮吸収促進剤としては、粘着剤層内の薬物の溶解性や拡散性を良くする機能を有し、薬物の経皮吸収を改善する化合物等が用いられる。このような経皮吸収促進剤として、具体的には次のような化合物を挙げることができる。例えば、主に薬物溶解性を高める化合物として、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリブロピレングリコール等のグリコール類、主に薬物拡散性を高める化合物として、オリーブ油、ヒマシ油、スクアラン、ラノリン等の油脂類等が挙げられる。

【0028】その他流動パラフィンのような炭化水素類、各種界面活性剤、エトキシ化ステアリルアルコール、オレイン酸モノグリセリド、カプリル酸モノグリセリド、ラウリル酸モノグリセリドのようなグリセリンモノエステル類、あるいはグリセリンジエステル、グリセリントリエステルまたはそれらの混合物、ラウリル酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソトリデシル、バルミチン酸オクチル、バルミチン酸イソブロピル、オレイン酸エチル、アジピン酸ジイソブロピルのような高級脂肪酸エステル、オレイン酸、カプリル酸のような高級脂肪酸、その他N-メチルピロリドン、1,3-ブタンジオール等を挙げることができる。

【0029】本発明の貼付製剤の粘着剤層の厚みは、通常10~200μm、好ましくは15~150μmである。

【0030】本発明で使用される離型フィルムは、使用時に、粘着剤の離型フィルム上への残留が抑制されることが必要である。そのためには離型フィルムの粘着剤と接する側の表面の10点平均粗さRzが0.15~0.35μm、好ましくは0.2~0.3μmであることが必要である。

【0031】本発明で使用される離型フィルムは、通常、粘着剤層との剥離を容易にするように粘着剤との界面側が易剥離処理されているものである。即ち、離型フィルムは以下に示すような材質のフィルムに剥離処理層を形成してなるものであり、本発明にいう10点平均粗さは、粘着剤と接する側の剥離処理された面における離型フィルムの10点平均粗さである。

【0032】離型フィルムの材質としては、この分野で自体既知のものが挙げられ、具体的にはポリエチレンテレフタレートをはじめとするポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、各種アクリル系及びメタクリル系ポリマー、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリイミド、酢酸セルロース(アセテート)、再生セルロース(セロファン)、セルロイド等のプラスチックフィルム、あるいは上質紙またはグラシン紙等とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が例示される。しかして、安全性、経済性、薬物移行性の点でポリエステルフィルムを用いることが好ましい。ポリエステルフィルムを構成するポリエステルは、芳香族二塩基酸成分とジオール成分とからなる結晶性の線状飽和ポリエステルであり、たとえば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリブロピレンテレフタレート、ポリエチレン-2,6-ナフタレート等を例示することができる。特に、経済性の点でポリエチレンテレフタレート(PET)フィルムが好ましい。

【0033】上記表面粗さの離型フィルム(就中、ポリ20エステルフィルム)は、通常剥離処理前の離型フィルム(就中、ポリエステルフィルム)としてのフィルムの表面の10点平均粗さが0.15~0.35μmのものに剥離処理することによって製造することができる。

【0034】かかる表面粗さを有する剥離処理前の離型フィルム(就中、ポリエステルフィルム)は、例えば平均粒子径が1~10μmの充填剤を0.5~30重量%、好ましくは3~20重量%の範囲内で配合した離型フィルム(就中ポリエステルフィルム)を製膜することにより得ることができる。なお、紙とプラスチックとのラミネートの場合は、表面粗さはプラスチックフィルムの表面粗さに依存する。

【0035】ここに平均粒子径は、レーザー回折/光散乱法を用いた市販の粒度分布測定装置にて測定した値である。

【0036】充填剤の配合比は充填剤の種類によっても異なるが充填剤を含めたフィルムの総量に対して0.5重量%以下であると0.15~0.35μmの表面粗さが得られず、30重量%以上であると表面粗さが大きくなりすぎて粘着剤の離型フィルムへの付着が増大する。更に充填剤の量が多すぎるとフィルムの隠蔽性が高くなり、粘着剤表面の異物の確認がしにくくなり、好ましくない。

【0037】離型フィルムの表面の10点平均粗さは、0.15~0.35μmであり、好ましくは0.2~0.3μmの範囲である。10点平均粗さが、0.15μmより小さくなると粘着剤の付着が多くなるとともに薬物の離型フィルムへの移行が多くなるため、製剤の薬物量が減少し、期待する薬物の効果が得られない。また、0.35μmより表面粗さが大きいと、フィルムの隠蔽性が高くなり、粘着剤表面の異物の確認がしにくく

なるばかりでなく、過度の表面粗さの増大は、粘着剤の離型フィルムへの付着量の増大となる。

【0038】上記で述べた離型フィルムの隠蔽性はフィルムの疊価によって表すことができ、JIS K 7105に規定する疊価が50~80%の範囲にするのが最も効果的である。疊価が50%より低い場合は適正な表面粗さが得られず、80%より大きい場合は隠蔽性が大きくなり粘着剤表面の異物の確認がしにくく。より好ましい範囲としては55~75%の範囲である。

【0039】当該疊価を有するものは、前記表面粗さの離型フィルムと同一の方法によって製造することができる。疊価は、充填剤とベースフィルムのポリマーとの光の屈折率によって異なる。無機充填剤とPETの場合、無機充填剤は、平均粒子径1~10μmのものを充填剤を含めたフィルムの総量に対して0.5~2重量%の範囲で配合するのが好ましい。有機充填剤の場合は平均粒子径1~10μmのものを10~30重量%の範囲で配合するのが好ましい。表面粗さと疊価とが同一組成で実施できない場合は、別々に作製したフィルムを貼り合わせて製造することができる。

【0040】離型フィルム、就中、ポリエステルフィルムの製造方法としては、従来から知られている方法、例えば、二軸延伸ポリエステルフィルムは、押し出し機にて熔融後、T型ダイスやI型ダイスから回転ドラム上に押し出し、急冷却して未延伸フィルムとし、次にこの未延伸フィルムを二軸方向に延伸し、必要に応じて熱固定することにより製造することができる。

【0041】本発明に関して、上記表面粗さを達成するために使用される充填剤としては例えば、シリカ、カオリン、タルク、酸化チタン、炭酸カルシウム、アルミニ等の無機充填剤が挙げられ、無機充填剤の配合比としては充填剤を含めたフィルムの総量に対して、平均粒子径1~10μmのもので0.5~2重量%が最も好ましい。有機充填剤としてはシリコーン樹脂粒子、架橋ポリスチレン粒子、ポリエステル粒子、ポリエチレン粒子、ポリプロピレン粒子等が挙げられ、その配合比としては平均粒子径1~10μmのもので10~30重量%の範囲が最も好ましい。

【0042】本発明における剥離処理は、通常剥離処理層を形成することによって行われる。剥離処理層は、例えば硬化性シリコーン樹脂を主成分としてなるものによる薄膜を形成することによって行われる。当該主成分に加えて、例えば架橋剤、反応触媒、無機充填剤、シリコーンオイル、その他樹脂成分等を配合してもよい。

【0043】硬化性シリコーン樹脂の種類としては溶剤付加型、溶剤縮合型、溶剤紫外線硬化型、無溶剤付加型、無溶剤縮合型、無溶剤紫外線硬化型、無溶剤電子線硬化型等のタイプがある。本発明に用いられるシリコーン樹脂の具体例としては、信越化学工業(株)製のKS-774、KS-775、KS-778、KS-779

H、KS-856、X-62-2422、X-62-2461、KNS-305、KNS-3000、X-62-1256、ダウコーニング・アジア(株)製のDKQ3-202、DKQ3-203、DKQ3-204、DKQ3-205、DKQ3-210、東芝シリコーン(株)製のYSR-3022、TPR-6700、TPR-6720、TPR-6721等が挙げられる。

【0044】剥離処理層を設ける方法としてはバーコート、リバースロールコート、グラビアコート、ロッドコート、エアドクターコート、ドクターブレードコート等従来より公知の塗布方法が用いられる。

【0045】また、剥離処理層の厚みは、0.01~5μmが好ましい。剥離処理層が0.01μm未満になると、塗布ムラが出来て塗膜の均一性が得られなくなり、5μm以上になると薬物の移行量が増大したり、剥離性が悪くなったりする。剥離処理層の更に好ましい厚みは0.1~3μmの範囲である。

【0046】該離型フィルムの厚みとしては取り扱い性の点で通常10~200μm、好ましくは50~100μmの範囲である。

【0047】本発明に関して、離型フィルムの粘着剤層からの剥離力は10~400mN/cmであることが好ましい。10mN/cmより剥離力が小さいと製剤を包装袋から取り出す時に、製剤が離型フィルムから剥がれて捲れたり、製造中に製剤が捲れたりする問題が生じやすく、一方400mN/cmを超えると粘着剤が離型フィルム上に残るために薬物含有量が減少し、治療効果が低くなる。剥離力のより更に好ましい範囲は50~300mN/cmの範囲である。

【0048】剥離力は剥離処理層のシリコーン樹脂の種類や組成、剥離処理層の厚み、離型フィルムの厚み等によって調節することができる。

【0049】好適な離型フィルムとして、例えば藤森工業(株)製:50E-0010 No.33H、75E-0010 No.33Hや三菱ポリエステルフィルム化学(株)製:MRN U-100シリーズ等が挙げられる。

【0050】さらに、単に離型フィルムの表面粗さを増加させるだけでは、添加した充填剤によりフィルムの隠蔽力が増加し、製造時に粘着剤の異物を検査する場合に異物の確認が出来ない欠点がある。そこで、離型フィルムの疊価(JIS K 7105)を50~80%とすることで、透明なフィルムと同等な異物の検査性能を持たせ、かつ、上記の剥離性能を保持させることが出来るのである。

【0051】本発明の貼付製剤の製造方法は特に制限されず、例えば薬物および粘着剤等を溶媒に溶解または分散させ、得られた溶液または分散液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層を支持体の表面に形成させ、さらに離型フィルムを設ける方法等が挙げられる。また、

上記の溶液または分散液を保護用の離型フィルム上に塗布し、乾燥して離型フィルム上に粘着剤層を形成させ、その後に支持体を粘着剤層に接着させることによって製造することができる。

【0052】本発明の感圧性粘着剤層の厚みは通常、10~200μm、好ましくは15~150μmである。

【0053】本発明の貼付製剤は通常の皮膚に適用できるほか、口腔粘膜等の粘膜にも適用することができる。

【0054】本発明の貼付製剤は、製造、運搬または保存中に粘着剤層が、いたずらに器具、容器等に接着することを防止するために、また製剤の劣化を防止するために、貼付の直前までは粘着剤層の露出面を、離型フィルムにて被覆、保護することが望ましい。そして使用時にこれを剥離して、感圧性粘着剤層の面を露出させ、皮膚や粘膜や口腔粘膜等の貼付部位に貼付して投与する。

【0055】

【実施例】以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。なお、以下の記載において、部は重量部を意味する。

【0056】【実施例1】不活性ガス雰囲気下で、アクリル酸2-エチルヘキシルエステル95部およびアクリル酸5部とを酢酸エチル中で共重合させて、粘着剤A溶液を調製した。粘着剤A溶液40部(固形分)にリドカイン60部を加えて混合溶解し、得られた溶液をポリエステル製離型フィルム(藤森工業(株)製75E-0010No.33H)上に乾燥後の厚みが約20μmとなるように塗布、乾燥して粘着剤層を作製した。次いで、この粘着剤層をポリプロピレン含量55重量%及びポリエステル含量45重量%の複合繊維をスパンレース法により分割、絡合させて作製した分割繊維製不織布(厚さ0.42mm、質量90g/m²)に貼り合わせて本発明の貼付製剤を作製した。

【0057】【実施例2】ポリエステル製離型フィルムとして藤森工業(株)製の75E-0010No.23白を用いたこと以外は実施例1と同様にして本発明の貼付製剤を作製した。

【0058】【実施例3】ポリエステル製離型フィルムとして三菱化学ポリエ斯特ルフィルム(株)製のMRN75U100を用いたこと以外は実施例1と同様にして本発明の貼付製剤を作製した。

【0059】【実施例4】ポリエ斯特ル製離型フィルムとして三菱化学ポリエ斯特ルフィルム(株)製のMRD75W100を用いたこと以外は実施例1と同様にして本発明の貼付製剤を作製した。

【0060】【比較例1】ポリエ斯特爾製離型フィルムとして藤森工業(株)製の75E-0010No.33を用いたこと以外は実施例1と同様にして比較例1の貼付製剤を作製した。

【0061】【比較例2】ポリエ斯特爾製離型フィルムとして藤森工業(株)製の75E-0010No.250

3を用いたこと以外は実施例1と同様にして比較例2の貼付製剤を作製した。

【0062】【比較例3】ポリエ斯特爾製離型フィルムとして三菱化学ポリエ斯特爾フィルム(株)製のMRD75を用いたこと以外は実施例1と同様にして比較例3の貼付製剤を作製した。

【0063】上記実施例及び比較例で得られた貼付製剤について下記(1)~(5)の性能評価を行ない、その結果を表1に示した。

10 【0064】(1) 凝集力の測定

製剤2枚を10mm×20mmの形状に切断後、各製剤の離型フィルムを取り除き、2枚の製剤の粘着面同士を貼り合せ、2000gのゴムローラーを1分間に300mmの速さで製剤の上を2回通過させ、室温で30分間放置する。調整したサンプルには、引張試験機のチャックでつかんで引き剥がしやすいうる、10mm×70mm大の補助紙を取り付ける。次に引張試験機を用いて1分間に120mmの速度で2枚の製剤を引き剥がすときの荷重を測定し、凝集力とする。このとき、2枚の製剤の粘着剤同士が十分に一体化して、引き剥がすときの状態が糸引き状態であることを確認する。2枚の製剤が糸引きせず、貼りあわせた界面できれいに剥がれるときは、凝集力としない。

20 【0065】(2) 剥離力の測定

製剤1枚を10mm×30mmの大きさに切断し、1分間に120mmの速度で製剤を離型フィルムから引き剥がす時の荷重を引張試験機(島津製作所製のEZ Test)にて測定し、剥離力とする。サンプルを引張試験機のチャックでつかみ易いように、製剤の粘着面の一端に10mm×70mm大の補助紙をつける。

30 【0066】(3) 10点平均粗さRzの測定

離型フィルムの剥離面の表面粗さをJIS B 0601に定義される10点平均粗さRzを下記に示す原子間力顕微鏡(AFM)を用い、三次元で測定した。AFM装置はセイコーインスツルメンツSPI3800、Si製の深針(ばね定数20N/m)を用い、ノンコンタクトモードで測定した。

40 【0067】(4) 薬物の離型フィルムへの移行率の測定

実施例及び比較例で作製した貼付製剤を包装袋で密封し、50℃の条件で3ヶ月保存後、製剤のリドカイン含量と離型フィルムに付着した薬物量をメタノールにて、すべて抽出し高速液体クロマトグラフ法にてリドカイン量を測定した。離型フィルムへの薬物の移行率を次式にて算出した。

$$(離型フィルムへの移行率\%) = A \div (A+B) \times 100$$

A:離型フィルムに付着したリドカイン量

B:製剤中のリドカイン量

50 【0068】(5) 目視での糊残りの確認

実施例及び比較例で作製した貼付製剤を包装袋で密封し、50℃の条件で3ヶ月保存後、製剤から離型フィルムを引き剥がし、離型フィルムに付着した粘着剤の量を以下の基準で評価した。

0：目視では粘着剤が確認できない。

1：わずかに付着物が確認できる。

2：明らかに付着物が確認できる。

3：薬物の結晶と共に付着物が確認できる。

【0069】(6) 疊価の測定

実施例及び比較例で使用した離型フィルムの疊価(ハイ

ズ)をJIS K 7105の光透過率の測定法Aに従*

*って疊価を測定した。

【0070】(7) 目視での粘着剤表面の異物の確認
実施例及び比較例で作製した製剤の粘着剤と離型フィルムの間に、人の髪の毛(長さ約3mm)を入れ、離型フィルム側から目視で観察し、以下の基準で評価した。

0：髪の毛は目視ではまったく見えない。

1：蛍光灯の光に透かすと影が見える。

2：目視で確認できる。

【0071】表1および図1に測定結果を示す。

【0072】

【表1】

	実施例				比較例		
	1	2	3	4	1	2	3
凝集力(N/cm)	2.9	2.2	2.6	2.3	2.5	2.1	2.9
凝集破壊の状態	糸引き						
剥離力(mN/cm)	111.4	256.2	152.1	160.2	423.9	405.2	395.6
10点平均粗さ Rz (μm)	0.217	0.305	0.317	0.24	0.11	0.079	0.13
移行率(%)	1.5	0.5	1.7	3.3	9.2	13.5	6.2
糊残り目視評価	0	0	1	1	2	3	2
疊価(%)	71.2	85.5	65.2	99.5	0.2	0.1	0.4
異物目視評価	2	1	2	0	2	2	2

【0073】実施例1～4で得られた貼付製剤は表1に示したように離型フィルムへの粘着剤の付着がほとんど無く、薬物の移行が非常に抑制された製剤で安定性に優れた製剤であった。一方、比較例の離型フィルムはいずれも透明な離型フィルムで異物の確認は容易に出来るが、離型フィルムが平滑で、剥離力も大きいため粘着剤の付着や薬物の移行が大きく製剤の薬物含有量が低下し、安定な製剤が得られなかった。

【0074】また、実施例1と3の離型フィルムは疊価が50～80%の範囲のものであるため、離型フィルムを通して粘着剤表面の異物の確認が容易に出来るという、優れた性能を有する。

【0075】一般的に表面粗さが大きければ、表面積が大きくなるため、剥離力が大きくなり、糊残りが生じやすくなると考えられる。しかし、驚くべきことに図1に示したように離型フィルムの表面粗さ(10点平均表面粗さ)を大きくすると、糊残りやそれに伴う薬物の移行は減少することを見出した。よって、10点平均表面粗さを0.15～0.35μmとすることで離型フィルムへの粘着剤の付着やそれに伴う薬物の移行を抑制することができ、安定性に優れた貼付製剤を得ることが出来るのである。

【0076】

【発明の効果】本発明によれば、粘着剤に薬物や添加剤

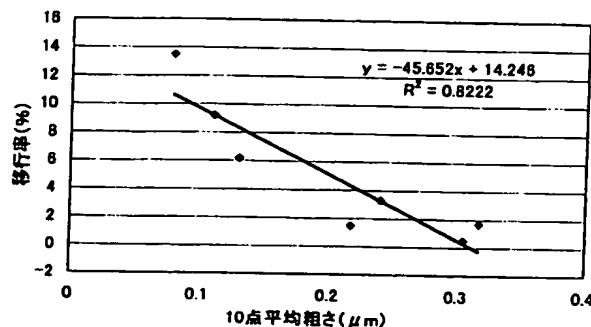
(経皮吸収促進剤や可塑剤)を添加することで粘着剤全体の凝集力が低下した場合でも、架橋処理や充填剤の添加等の余分な処理をすることなく粘着剤の離型フィルム上への糊残りを減少させることができる。また、本発明の貼付製剤では、布帛等の柔軟な支持体を用いた場合でも糊残りが生じにくい。

【0077】すなわち、本発明は薬物を含有する粘着剤の凝集力が10N/cm以下の弱い凝集力であっても、離型フィルムの表面の10点平均粗さRzが0.15～0.35μmとすることで、架橋処理等を施すことなく良好な剥離性を付与することができ、そのため、離型フィルム上に粘着剤を残留させることが抑制されるので、製剤中の薬物含有量が低下せず、設計通りの良好な治療効果を得ることができるのである。本発明は、もちろん凝集力が10N/cmより大きいものについても適用できるが、上記10N/cm以下の弱い凝集力のものに適用することによってより顕著に本発明の効果が發揮される。また、本発明の貼付製剤では、布帛等の柔軟な支持体を用いた場合でも糊残りが生じにくい。

【図面の簡単な説明】

【図1】10点平均粗さと離型フィルムへの糊残り(薬物の離型フィルムへの移行)との関係を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 雅章

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA80 BB31 CC01 EE09A
EE10A EE12A EE48A FF70
4J004 AA04 AA05 AA08 AA09 AA10
AA11 AB01 CA02 CA04 CA05
CA06 CB01 CC05 CE01 CE02
DA04 DB03 EA06 FA09
4J040 CA041 CA091 DA141 DD051
DE031 DF001 DM011 ED021
EK031 GA07 GA08 GA14
GA19 GA22 GA25 LA06 MA09
MA10 MA11 MA15 MB02 NA02
PA23